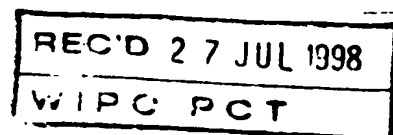


BEST AVAILABLE COPY



PCT/FR 98/ 1241

09/242103



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 26 JUIN 1998

PRIORITY DOCUMENT

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis. rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30



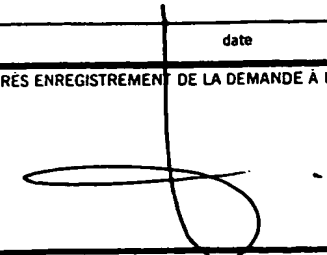
1

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

DATE DE REMISE DES PIÈCES 13 JUN 1997 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL 97 07334 - DÉPARTEMENT DE DÉPÔT 75 DATE DE DÉPÔT 13/6/97		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE Cabinet NETTER 40, Rue Vignon 75009 - PARIS -	
2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle <input checked="" type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> demande divisionnaire <input type="checkbox"/> certificat d'utilité <input type="checkbox"/> transformation d'une demande de brevet européen <input type="checkbox"/> demande initial <input type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> certificat d'utilité n° Établissement du rapport de recherche <input type="checkbox"/> différé <input checked="" type="checkbox"/> immédiat Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non Titre de l'invention (200 caractères maximum) Implant injectable en sous-cutané ou intradermique à biobioabsorbabilité contrôlée pour la chirurgie réparatrice ou plastique et la dermatologie esthétique			
3 DEMANDEUR (S) n° SIREN R.C. LUXEMBOURG B55.280 Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination BIOPHARMEX HOLDING S.A.		Forme juridique S.A.	
Nationalité (s) LUXEMBOURGEOISE Adresse (s) complète (s) 11, BOULEVARD ROYAL L - 2449 LUXEMBOURG		Pays LUXEMBOURG	
4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre <input type="checkbox"/> Si la réponse est non, fournir une désignation séparée			
5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES <input type="checkbox"/> requise pour la 1ère fois <input type="checkbox"/> requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission			
6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE pays d'origine numéro date de dépôt nature de la demande			
7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n° date n° date			
8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (nom et qualité du signataire - n° d'inscription) J. F. J. Parclataire		SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI 	



BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITE

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR
(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

I.N.P.I. PARIS
DAB

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 Paris Cédex 08
Tél. : (1) 42 94 52 52 - Télécopie : (1) 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

97 07334

19/08/1997
37 127

0402 JAB

TITRE DE L'INVENTION :

IMPLANT INJECTABLE EN SOUS-CUTANE OU INTRADERMIQUE A BIO-RESORBABILITE
CONTROLEE POUR LA CHIRURGIE REPARATRICE OU PLASTIQUE ET LA DERMATOLOGIE
ESTHETIQUE

LE (S) SOUSSIGNÉ (S)

BIOPHARMEX HOLDING SA
11 BOULEVARD ROYAL
L-2449 LUXEMBOURG

DÉSIGNE (NT) EN TANT QU'INVENTEUR (S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

ASIUS JÉRÔME
23 RUE DE L'AIGUILLERIE 34000 MONTPELLIER

FESSI HATEM
40 RUE D'AUBIGNY 69003 LYON

GOUCHEI FRANCK
8 ALLÉE DES CHASSEURS 45450 DONNERY

LAGLENNE BÉNÉDICTE
23 RUE DE L'AIGUILLERIE 34000 MONTPELLIER

LAUGIER-LAGLENNE ELISABETH
25-27 RUE TRONCHET 75008 PARIS

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

13 AOÛT 1997

JÉRÔME ASIUS, MANDATAIRE

DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDI- CATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
1, 3, 4, 5	—	—	RK	14.08.97	- 8 SEP. 1997 / J A B

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article 28 du décret du 19 septembre 1979, est signalé par la mention "R.M." (revendications modifiées).

La présente invention concerne un implant injectable en sous cutané ou intradermique, résorbable en un temps déterminé, destiné à être utilisé en chirurgie réparatrice ou plastique et en dermatologie esthétique, pour le comblement de rides, ridules, dépressions cutanées, cicatrices d'acné et autres cicatrices. Les caractéristiques du produit sont la commodité
5 d'emploi sans manipulations préalables, la seringuabilité du produit, l'efficacité des microsphères qui favorisent la fibrose, la résorbabilité en un temps contrôlé des microsphères comme du gel vecteur, l'absence d'allergénicité du produit, qui rend tout test préalable inutile.

Jusqu'à ce jour, un certain nombre de produits ont été utilisés. Chaque produit présente des avantages et des inconvénients :

10 • **Le gel de silicone** (ou huile de silicone) est facile à utiliser. Cependant, on a constaté, après injection, la migration de gouttelettes de silicone dans les tissus situés en dessous du point d'injection, par simple gravité. La silicone est fréquemment la cause d'inflammation chronique, de formation de granulomes, et même de réactions allergiques tardives. La silicone n'est pas biodégradable, et on la retrouve souvent dans le foie.

15 • **La pâte de Téflon** est une suspension de particules de polytetrafluoréthylène (diamètre 10 à 100 μ) dans de la glycérine. Ce produit, dans de nombreux cas, a provoqué des infections séreuses sévères et chroniques, et a dû être retiré au bout de quelques mois des tissus dermiques et sous dermiques pour la plupart des patients. Il a été également prouvé que des petites particules de polytetrafluoréthylène ont été retrouvées dans le foie.

20 • **Les suspensions de collagène** ont été très largement utilisées dans les dix dernières années. Les résultats ont pourtant été assez décevants dans la mesure où le collagène est résorbé en 1 à 3 mois. On note également des réactions allergiques chez environ 2% des patients. Il est enfin à noter que le collagène est d'origine bovine.

25 • **Les prélèvements biologiques du patient lui-même** : l'idée était certes intéressante, mais l'expérience clinique a montré l'échec de la réimplantation des cellules graisseuses, qui sont absorbées et disparaissent en quelques semaines.

Un autre système consistait à ajouter du plasma du patient dans une gélatine de collagène d'origines bovine et porcine. Les résultats sont encore plus décevants, et le produit est d'origine animale.

30 • **Les gels de hyaluronate** présentaient une bonne alternative de par leur bio-compatibilité et leur absence de toxicité. Ils sont par ailleurs largement utilisés en chirurgie oculaire. Cependant leur bio-résorbabilité rapide (maximum 2 mois) les rend inefficaces pour une utilisation en chirurgie plastique.

35 • **Les bioplastiques** sont des particules de silicone polymérisées (diamètre 70 à 140 μ) dispersées dans du polyvinylpyrrolidone. Le produit a dû être retiré compte tenu de l'inflammation chronique et des réactions de rejet qu'il provoquait.

- Les microsphères de polyméthylméthacrylate (PMMA) de diamètre 20 à 40 μ en suspension soit dans une solution de gélatine, soit dans une solution de collagène. Le PMMA n'est pas biodégradable, mais on manque de recul pour savoir ce que cet implant donne après 5 ou 6 ans. Par ailleurs le vecteur reste une solution de collagène d'origine bovine, avec les problèmes d'allergie qu'on lui connaît.

Le produit selon l'invention est un implant :

- **résorbable de façon contrôlée.** L'idée est de disposer d'abord d'un implant résorbé après 1 an, afin de permettre d'éventuelles corrections esthétiques. En un second temps, l'implant ne sera résorbé qu'au bout de 3 ans. En aucun cas un implant non résorbable ne paraît souhaitable. Il s'agit toujours d'un corps étranger placé dans un tissu vivant.

- fondé sur le principe de **microsphères en suspension** dans un gel. Ces microsphères doivent avoir un diamètre supérieur à 5 μ , et de préférence supérieur à 20 μ , afin de ne pas être absorbées par les macrophages. Elles devront avoir un diamètre inférieur à 150 μ , et de préférence inférieur à 40 μ , de façon d'une part à pouvoir être injectées par une aiguille fine et d'autre part de ne pas créer d'amas "granuleux sous le doigt".

- ces microsphères sont constituées d'un polymère neutre choisi pour son **innocuité** et déjà utilisé largement par l'industrie pharmaceutique que ce soit par voie orale ou parentérale.

- Ces microsphères doivent avoir une **biorésorbabilité** contrôlée, pour être adaptée aux deux types de produits décrits plus haut, soit en première intention avec un temps de résorbabilité allant jusqu'à 1 an, soit en deuxième intention avec un temps de résorbabilité compris entre 1 et 3 ans. Cela signifie que le polymère se dégradera après injection in situ en composés de bas poids moléculaire qui seront éliminés de l'organisme par les processus naturels.

- Deux familles de polymères répondent essentiellement à la définition précédente : les polycaprolactones (et en particulier les poly- ϵ -caprolactones), les lactides (acides poly-lactiques ou P.L.A.) et glycosides (acides poly-glycoliques ou P.L.A.G.A.).

- Compte tenu des nombreuses études déjà réalisées et de la bonne connaissance des produits, en particulier en matière de fabrication de microsphères et de résorbabilité, il paraît préférable d'utiliser un mélange d'**acide polylactique (PLA)** et d'**acide polylactique-co-glycolique (PLAGA)**. Les proportions de chacun de ces deux acides permettent de déterminer la rémanence du produit.

- Les polymères synthétiques bio-résorbables ont été étudiés depuis une quinzaine d'années sous la direction de Michel VERT, directeur de recherches au C.N.R.S. Les premières utilisations cliniques des P.L.A. ont débuté en 1981 pour diverses indications en traumatologie faciale. Les polymères d'acide lactique ont vu leur utilisation se systématiser dans le cadre des implants chirurgicaux biorésorbables. Les applications médicales des P.L.A. sont aujourd'hui

diversifiées et étendues (chirurgie osseuse, chirurgie maxillo-faciale, formulations pharmacologiques à libération contrôlée : implants, microsphères, nanosphères, vaccins).

La dégradation des polymères d'acide lactique en milieu biologique se fait exclusivement par un mécanisme chimique d'hydrolyse non spécifique. Les produits de cette hydrolyse sont ensuite métabolisés puis éliminés par le corps humain. L'hydrolyse chimique du polymère est complète; elle intervient d'autant plus rapidement que son caractère amorphe est prononcé et que sa masse moléculaire est faible. La biocompatibilité des polymères PLA et PLGA en fait d'excellents supports pour la croissance cellulaire et la régénération tissulaire.

- Les microsphères sont incluses dans un gel. Ce gel, utilisé comme vecteur pour maintenir les microsphères en suspension homogène, est **résorbable** en 2 mois environ, ce qui correspond au temps nécessaire à la création de fibroscs autour des microsphères. Il est principalement constitué d'eau ppi et d'un agent de gellification autorisé en injection : dérivés de la cellulose, et plus particulièrement carboxyméthylcellulose (CMC) dosée de 0,1 à 7,5%, et de préférence de 0,1 à 5,0%. On peut également avoir recours à l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) qui est couramment utilisée en injection intra-oculaire dans le cadre des opérations de la cataracte. On peut également employer un acide hyaluronique de synthèse, utilisé pour les injections intra-oculaires et les injections sous-cutanées. Il est également possible d'utiliser des esters d'acide lactique, esters d'acide caproïque etc.

- La bonne dispersion des microsphères et l'homogénéité du gel seront assurées par l'utilisation d'un tensio-actif, choisi pour son innocuité et son emploi autorisé en sous-cutané et intra-dermique. On pourra utiliser du TWEEN-80, ou de l'acide pluronique.

- le produit est présenté en **seringues stériles préremplies** prêtes à l'emploi, et munies d'une aiguille, ou en **flacons** de suspension stérile.

- l'implant ne nécessite **pas d'essai d'allergénicité**. Il ne contient aucun produit d'origine animale.

Le protocole de fabrication de l'invention est le suivant :

- préparation de microsphères de polymère d'acide lactique. On utilise la technique classique par évaporation de solvant, ou la technique dite par précipitation contrôlée, ou toute autre technique permettant d'obtenir des microsphères de calibre voulu.
- préparation d'un gel de viscosité suffisante pour maintenir les microsphères en suspension. Cette viscosité sera adaptée en fonction de la granulométrie des microsphères et de la proportion de microsphères dispersées dans le gel. Cette proportion sera de 5 à 30% (masse/volume), et de préférence de 10 à 20%.
- répartition du gel dans les seringues ou dans les flacons, en atmosphère contrôlée (classe 10⁴).

- stérilisation des flacons ou des seringues, ou utilisation d'un procédé rendant le produit fini apte à être injecté en sous-cutané.

Exemples de produits finis réalisés selon l'invention :

EXEMPLE A :

- 5 2g de PLA sont dissous dans 20ml d'un solvant organique (acétate d'éthyle). Cette solution est dispersée dans 100 ml d'eau contenant 5g de tensio-actif (TWEEN80). Une agitation modérée au vortex est maintenue jusqu'à évaporation du solvant et formation de microsphères de diamètre moyen 40 μ . Les microsphères formées sont récupérées par sédimentation, filtration et séchage. Elles sont alors incluses dans un gel constitué d'eau et de CMC (0,5%).
- 10 Après agitation modérée, on procède à la répartition.

EXEMPLE B :

- 15 2g de PLA sont dissous dans 20ml d'un solvant organique (chlorure de méthylène). Cette solution est dispersée dans 100 ml d'eau contenant 5g de tensio-actif (TWEEN80). Une agitation modérée au vortex est maintenue jusqu'à évaporation du solvant et formation de microsphères de diamètre moyen 80 μ . Les microsphères formées sont récupérées par sédimentation, filtration et séchage. Elles sont alors incluses dans un gel constitué d'eau et de CMC (0,5%). Après agitation modérée, on procède à la répartition.

EXEMPLE C :

- 20 2g de PLA sont dissous dans 20ml d'un solvant organique (chloroforme). Cette solution est dispersée dans 100 ml d'eau contenant 5g de tensio-actif (TWEEN80). Une agitation modérée au vortex est maintenue jusqu'à évaporation du solvant et formation de microsphères de diamètre moyen 50 μ . Les microsphères formées sont récupérées par sédimentation, filtration et séchage. Elles sont alors incluses dans un gel constitué d'eau et de HPMC (1%). Après agitation modérée, on procède à la répartition.

REVENDECATIONS

1. implants injectables constitués de microsphères bio-résorbables en suspension dans un gel.
2. implants selon revendication 1. caractérisés en ce que les microsphères sont constituées de poly-ε-caprolactone, de polymères d'acide lactique, de polymères d'acide lactique co-glycolique, lactides, glycosides, ou d'un mélange de ces composants.
3. implants selon revendication 1. caractérisés en ce que la proportion de microsphères dans le gel est de 5 à 30%, et de préférence de 10 à 20%.
4. implants selon revendication 1. caractérisés en ce que les microsphères ont un diamètre moyen de 5 à 150μ, et de préférence de 20 à 40μ.
5. implants selon revendication 1. caractérisés en ce que les microsphères sont bio-résorbables en une période de 6 mois à 3 ans.
6. implants selon revendication 1. caractérisés en ce que le gel vecteur inclut principalement comme agent de gellification la carboxyméthylcellulose (CMC) dosée de 0,1 à 7,5%, et de préférence de 0,1 à 5,0%.

La présente invention concerne un implant injectable en sous cutané, résorbable en un temps déterminé, destiné à être utilisé en chirurgie réparatrice ou plastique et la dermatologie esthétique, pour le comblement de rides, ridules, dépressions cutanées, cicatrices d'acné et autres cicatrices. Les caractéristiques du produit sont la commodité d'emploi sans manipulations préalables, la seringuabilité du produit, l'efficacité des microsphères qui favorisent la fibrose, la résorbabilité en un temps contrôlé des microsphères comme du gel vecteur, l'absence d'allergénicité du produit, qui rend tout test préalable inutile.

Jusqu'à ce jour, un certain nombre de produits ont été utilisés. Chaque produit présente des avantages et des inconvénients :

- 10 • **Le gel de silicone** (ou huile de silicone) est facile à utiliser. Cependant, on a constaté, après injection, la migration de gouttelettes de silicone dans les tissus situés en dessous du point d'injection, par simple gravité. La silicone est fréquemment la cause d'inflammation chronique, de formation de granulomes, et même de réactions allergiques tardives. La silicone n'est pas biodégradable, et on la retrouve souvent dans le foie.
- 15 • **Une suspension de particules de polytétrafluoréthylène** (diamètre 10 à 100 μ) dans de la glycérine. Ce produit, dans de nombreux cas, a provoqué des infections séreuses sévères et chroniques, et a dû être retiré au bout de quelques mois des tissus dermiques et sous dermiques pour la plupart des patients. Il a été également prouvé que des petites particules de polytétrafluoréthylène ont été retrouvées dans le foie.
- 20 • **Les suspensions de collagène** ont été très largement utilisées dans les dix dernières années. Les résultats ont pourtant été assez décevants dans la mesure où le collagène est résorbé en 1 à 3 mois. On note également des réactions allergiques chez environ 2% des patients. Il est enfin à noter que le collagène est d'origine bovine.
- 25 • **Les prélèvements biologiques du patient lui-même** : l'idée était certes intéressante, mais l'expérience clinique a montré l'échec de la réimplantation des cellules graisseuses, qui sont absorbées et disparaissent en quelques semaines.

Un autre système consistait à ajouter du plasma du patient dans une gélatine de collagène d'origines bovine et porcine. Les résultats sont encore plus décevants, et le produit est d'origine animale.

- 30 • **Les gels de hyaluronate** présentaient une bonne alternative de par leur bio-compatibilité et leur absence de toxicité. Ils sont par ailleurs largement utilisés en chirurgie oculaire. Cependant leur bio-résorbabilité rapide (maximum 2 mois) les rend inefficaces pour une utilisation en chirurgie plastique.
- 35 • **Les bioplastiques** sont des particules de silicone polymérisées (diamètre 70 à 140 μ) dispersées dans du polyvinylpyrrolidone. Le produit a dû être retiré compte tenu de l'inflammation chronique et des réactions de rejet qu'il provoquait.

diversifiées et étendues (chirurgie osseuse, chirurgie maxillo-faciale, formulations pharmacologiques à libération contrôlée : implants, microsphères, nanosphères, vaccins).

La dégradation des polymères d'acide lactique en milieu biologique se fait exclusivement par un mécanisme chimique d'hydrolyse non spécifique. Les produits de cette hydrolyse sont ensuite métabolisés puis éliminés par le corps humain. L'hydrolyse chimique du polymère est complète; elle intervient d'autant plus rapidement que son caractère amorphe est prononcé et que sa masse moléculaire est faible. La biocompatibilité des polymères PLA et PLAGA en fait d'excellents supports pour la croissance cellulaire et la régénération tissulaire.

- Les microsphères sont incluses dans un gel. Ce gel, utilisé comme vecteur pour maintenir les microsphères en suspension homogène, est **résorbable** en 2 mois environ, ce qui correspond au temps nécessaire à la création de fibroses autour des microsphères. Il est principalement constitué d'eau ppi et d'un agent de gellification autorisé en injection : dérivés de la cellulose, et plus particulièrement carboxyméthylcellulose (CMC) dosée de 0,1 à 7,5%, et de préférence de 0,1 à 5,0%. On peut également avoir recours à l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) qui est couramment utilisée en injection intra-oculaire dans le cadre des opérations de la cataracte. On peut également employer un acide hyaluronique de synthèse, utilisé pour les injections intra-oculaires et les injections sous-cutanées. Il est également possible d'utiliser des esters d'acide lactique, esters d'acide caproïque etc.

- La bonne dispersion des microsphères et l'homogénéité du gel seront assurées par l'utilisation d'un tensio-actif, choisi pour son innocuité et son emploi autorisé en sous-cutané et intra-dermique. On utilisera du polyoxyéthylène sorbitan monooléate ou de l'acide pluronique.

- le produit est présenté en **seringues stériles préremplies** prêtes à l'emploi, et munies d'une aiguille, ou en **flacons** de suspension stérile.
- l'implant ne nécessite **pas d'essai d'allergénicité**. Il ne contient aucun produit d'origine animale.

Le protocole de fabrication de l'invention est le suivant :

- préparation de microsphères de polymère d'acide lactique. On utilise la technique classique par évaporation de solvant, ou la technique dite par précipitation contrôlée, ou toute autre technique permettant d'obtenir des microsphères de calibre voulu.
- préparation d'un gel de viscosité suffisante pour maintenir les microsphères en suspension. Cette viscosité sera adaptée en fonction de la granulométrie des microsphères et de la proportion de microsphères dispersées dans le gel. Cette proportion sera de 5 à 30% (masse/volume), et de préférence de 10 à 20%.
- répartition du gel dans les seringues ou dans les flacons, en atmosphère contrôlée (classe 10⁴).

- stérilisation des flacons ou des seringues, ou utilisation d'un procédé rendant le produit fini apte à être injecté en sous-cutané.

Exemples de produits finis réalisés selon l'invention :

EXEMPLE A :

- 5 2g de PLA sont dissous dans 20ml d'un solvant organique (acétate d'éthyle). Cette solution est dispersée dans 100 ml d'eau contenant 5g de polyoxyéthylène sorbitan monooléate . Une agitation modérée au vortex est maintenue jusqu'à évaporation du solvant et formation de microsphères de diamètre moyen 40 μ . Les microsphères formées sont récupérées par sédimentation, filtration et séchage. Elles sont alors incluses dans un gel constitué d'eau et de
- 10 CMC (0,5%). Après agitation modérée, on procède à la répartition.

EXEMPLE B :

- 2g de PLA sont dissous dans 20ml d'un solvant organique (chlorure de méthylène). Cette solution est dispersée dans 100 ml d'eau contenant 5g de polyoxyéthylène sorbitan monooléate. Une agitation modérée au vortex est maintenue jusqu'à évaporation du solvant et
- 15 formation de microsphères de diamètre moyen 80 μ . Les microsphères formées sont récupérées par sédimentation, filtration et séchage. Elles sont alors incluses dans un gel constitué d'eau et de CMC (0,5%). Après agitation modérée, on procède à la répartition.

EXEMPLE C :

- 2g de PLA sont dissous dans 20ml d'un solvant organique (chloroforme). Cette solution est dispersée dans 100 ml d'eau contenant 5g de polyoxyéthylène sorbitan monooléate. Une agitation modérée au vortex est maintenue jusqu'à évaporation du solvant et formation de microsphères de diamètre moyen 50 μ . Les microsphères formées sont récupérées par sédimentation, filtration et séchage. Elles sont alors incluses dans un gel constitué d'eau et de
- 20 HPMC (1%). Après agitation modérée, on procède à la répartition.

REVENDICATIONS

1. implants injectables constitués de microsphères bio-résorbables en suspension dans un gel.
2. implants selon revendication 1. caractérisés en ce que les microsphères sont constituées de poly-ε-caprolactone, de polymères d'acide lactique, de polymères d'acide lactique co-glycolique, lactides, glycosides, ou d'un mélange de ces composants.
3. implants selon revendication 1. caractérisés en ce que la proportion de microsphères dans le gel est de 5 à 30%, et de préférence de 10 à 20%.
4. implants selon revendication 1. caractérisés en ce que les microsphères ont un diamètre moyen de 5 à 150μ, et de préférence de 20 à 40μ.
- 10 5. implants selon revendication 1. caractérisés en ce que les microsphères sont bio-résorbables en une période de 1 an à 3 ans.
6. implants selon revendication 1. caractérisés en ce que le gel vecteur inclut principalement comme agent de gellification la carboxyméthylcellulose (CMC) dosée de 0,1 à 7,5%, et de préférence de 0,1 à 5,0%.

5 NOUVELLES REVENDICATIONS
FAISANT SUITE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE ET QUI
S'AJOUTENT AUX 6 REVENDICATIONS INITIALES

7. implants selon revendication 1. caractérisés en ce que la suspension de microsphères est lyophilisée, et reconstituable avec de l'eau ppi.
8. implants selon revendication 1. caractérisés en ce que le polymère utilisé pour fabriquer les microsphères est un acide poly-L-lactique (cristallin) de masse moléculaire comprise entre 120000 et 200000 DALTON, et de préférence entre 150000 et 175000 DALTON.
9. implants selon revendication 1. caractérisés en ce que le polymère utilisé pour fabriquer les microsphères est un acide poly-L-lactique (cristallin) dont la viscosité intrinsèque est comprise entre 3 et 4 dl/g, et de préférence entre 3,35 et 3,65 dl/g.
10. implants selon revendication 1. caractérisés en ce que le polymère utilisé pour fabriquer les microsphères est un acide poly-L-lactique (cristallin) présentant un pourcentage de monomère résiduel $<0,1$ %.
11. implants selon revendication 1. caractérisés en ce que le polymère utilisé pour fabriquer les microsphères est un acide poly-L-lactique (cristallin) présentant un pourcentage de solvants résiduels $<0,01$ %.

INPI
20 MAI 1998

THIS PAGE BLANK US??

ONLY FOR INFORMATION

Codes used to identify the PCT member States on the flyleaves of the brochures in which international applications made under the PCT are published.

AL	Albania	LI	Liechtenstein
AM	Armenia	LK	Sri Lanka
AT	Austria	LR	Liberia
AU	Australia	LS	Lesotho
AZ	Azerbaijan	LT	Lithuania
BA	Bosnia-Herzegovina	LU	Luxembourg
BB	Barbados	LV	Latvia
BE	Belgium	MC	Monaco
BF	Burkina Faso	MD	Republic of Moldova
BG	Bulgaria	MG	Madagascar
BJ	Benin	MK	Former Yugoslav Republic of Macedonia
BR	Brazil	ML	Mali
BY	Belarus	MN	Mongolia
CA	Canada	MR	Mauritania
CF	Central African Republic	MW	Malawi
CG	Congo	MX	Mexico
CH	Switzerland	NE	Niger
CI	Ivory Coast	NL	Netherlands
CM	Cameroon	NO	Norway
CN	China	NZ	New Zealand
CU	Cuba	PL	Poland
CZ	Czech Republic	PT	Portugal
DE	Germany	RO	Romania
DK	Denmark	RU	Russian Federation
EE	Estonia	SD	Sudan
ES	Spain	SE	Sweden
FI	Finland	SG	Singapore
FR	France	SI	Slovenia
GA	Gabon	SK	Slovakia
GB	United Kingdom	SN	Senegal
GE	Georgia	SZ	Swaziland
GH	Ghana	TD	Chad
GN	Guinea	TG	Togo
GR	Greece	TJ	Tajikistan
HU	Hungary	TM	Turkmenistan
IE	Ireland	TR	Turkey
IL	Israel	TT	Trinidad and Tobago
IS	Iceland	UA	Ukraine
IT	Italy	UG	Uganda
JP	Japan	US	United States of America
KE	Kenya	UZ	Uzbekistan
KG	Kyrgyzstan	VN	Vietnam
KP	Democratic People's Republic of Korea	YU	Yugoslavia
KR	Republic of Korea	ZW	Zimbabwe
KZ	Kazakhstan		
LC	Saint Lucia		

THIS PAGE BLANK (55%)

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**

THIS PAGE BLANK (S.F.).